

# FTIR

## TALK

### LETTER

*vol.* **7**

August 2006



京の匠7：真如堂からのぞむ大文字送り火

# 製剤設計における近赤外スペクトルを用いた ファーマコインフォマティクス研究



武蔵野大学 薬学部・薬学研究所 大塚 誠

## 緒言

近年、製造物責任法 (PL法) の施行により、製造した製品に関する規制は、厳しくなりつつあるが、医薬品製造工程においては、製造に関する規定 (GMP) が厳格なことから製造技術の更新が保守的となり、技術革新が、かなり立ち遅れているのが現状である。このため、今まで以上の高い品質の医薬品を製造するために米国食品医薬品管理局 (FDA) を中心にして、製造プロセスの進行中に、製品の重要品質パラメーターをタイムリーに測定し、プロセスの終了時点で最終製品の品質を保証する、製造工程の分析と管理、PAT (Process Analysis Technology) の実践と規制導入を模索している<sup>1)</sup>。製造工程の自動管理では、製造ラインに組み込んだセンサーによって製造ライン上の対象物の品質を非破壊的に分析し、この分析情報を製造ライン制御に瞬時にフィードバックすることが求められることから、迅速で正確な分析方法が要求される<sup>2)</sup>。このため、採用可能な分析法としては近赤外分光法 (NIR)<sup>4-9)</sup> およびラマン分光法<sup>10)</sup> などの非破壊・非接触な分光光学的分析法がその候補としてあげられ、今、最も注目されている。一方で、これら分光学的手法により得られるスペクトルデータは、一般に分子内化学情報・分子間化学情報・物理学情報などの複雑で膨大な情報を含むことから、これらのデータを有効に活用するためには、スペクトルデータから目的情報を抽出する計量化学 (chemometrics)<sup>11)</sup> 的手法を適用することが不可欠である。特に、製薬部門では、NIRを用いた原料医薬品粉末や添加剤粉末の全量全品定性検査の実施が期待されている。また、PATの実施例として製剤中の原料医薬品の添加物への薬物分布の検証として、混合処理中の主薬分散をNIRでモニタリングする試みが行われている。

## NIR・ケモメトリックス法 による顆粒特性の予測<sup>14)</sup>

高品質の医薬品を安定的に製造するためには医薬品製造過程における医薬品原料の物理化学的特性を十分に把握していくことが重要である。しかし、顆粒などの製剤は、原末医薬品のほかに

医薬品結晶の非晶質化や結晶多形の調製は、難溶性薬物については溶解度が高まるため、製剤からの溶出性を増し、バイオアベイラビリティを改善する方法の一つとして利用されている。このような結晶形に関する原料医薬品の品質を評価する方法として、現状では、粉末X線回折 (XRD)、熱量測定などにより、原料医薬品の抜き取り受け入れ検査が行われているが、様々な種類の化合物を全て安全確実に時間内に測定し、PATを実践することは、現状の方法では、不可能である。このため迅速検査法として非破壊・非接触なNIRケモメトリックス法による結晶化度や結晶多形含有量などの原料物性の検査が模索されている<sup>12)</sup>。

一方、医薬品は、一般に薬理活性を持つ原料粉末とその原料の特性を引き出すために加えられる賦形剤、崩壊剤、滑沢剤などの添加剤から構成される複合化剤であり、含有量が数パーセントの低含有量の場合も少なくない。これらの製剤中の原料医薬品の中に、結晶構造の違いによる多形現象を示す物が存在し、その結晶多形の物理化学的安定性が溶解性やバイオアベイラビリティに影響することがある。これらのことから混合粉末中でNIRケモメトリックス法による製剤中の原料医薬品粉末結晶多形含有量の評価に関する研究が行われている<sup>13)</sup>。

NIR法は、その操作が極めて簡便であり、試料を非破壊で測定できることから、NIRケモメトリックス法は、製剤の製造過程における迅速測定性からPATへの可能性が示唆される。このような背景から医薬品製造に関連する製剤設計分野で、計量化学は、最も注目される研究分野となっている。本編では、これらのPAT関連研究からさらに一歩進んだ製剤評価法として顆粒の流動性や錠剤硬度などの製剤特性そのものを非破壊測定法により評価することを試みた。

賦形剤、結合剤、崩壊剤など複数の原料を混合することにより調製するために、出来あがった製剤の特性は、各原料粉末の結晶形、平均粒子径、粒度分布に影響を受ける。また、製剤特性は、調製時の造粒操作条件である装置容量、攪拌速度、温度などの影響も受ける。このため顆粒の製剤特性の理論的な予測が難しいことから、現在は、経験的な手法により製剤特

性を制御している。そこで、これらの顆粒の製剤特性を科学的根拠に基づき制御することを目指して、製剤特性の解析とその予測を試みた。錠剤の製造行程の一部である打錠用顆粒調製法である攪拌造粒操作を取り上げた。練合水分量を変動させ調製した顆粒の製剤特性とNIRスペクトルの関係をケモメトリックス法により検討した。NIRスペクトルの変動を主成分回帰分析法(PCR)を用いて解析し、調製した打錠原料顆粒の物理化学的特性を定量的に評価し、この原料顆粒から調製した錠剤の製剤特性を予測することを試みた。モデル薬物として解熱鎮痛剤であるアンチピリン0.5%、賦形剤として乳糖・デンプン、結合剤としてヒドロキシプロピルセルロースを混合した後、精製水(11~19%)を添加し、造粒、乾燥し、打錠用顆粒とした。続いて、打錠用顆粒にステアリン酸マグネシウム(以下MgSt)1%を添加し、応力試験機を用いて錠剤を調製した。これらの顆粒及び錠剤についてそれぞれメジアン径、安息角、圧縮度、錠剤硬度、空隙率、NIRを測定した。顆粒造粒時の練合水分量の増加に伴いメジアン径は増加し、粒子径の揃った顆粒が得られた。粒子径の大きさは添加する水分量による粒子同士の凝集、すなわち練合水分量の付着凝集力により顆粒粒子径が変動していることから、乾燥後の化学的組成は全て同一である。練合水分量によりメジアン径、

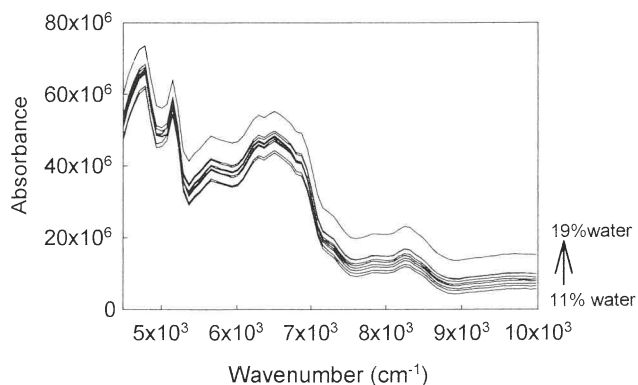


Fig. 1. Near-Infrared spectra of antipyrine granules with various particle sizes obtained by various amounts of added water.

顆粒流動性、圧縮率の異なる打錠用顆粒を原料として錠剤硬度、錠剤空隙率の異なる錠剤を調製した。このことから、顆粒の流動性や顆粒から調整される錠剤の成型特性の変動は、原料顆粒の粒子径や空隙率などの顆粒粒子の幾何学的な変化により、もたらされることがわかる。

Fig. 1に調製した顆粒剤のNIRスペクトルを示した。顆粒粒子径の変動は、NIRスペクトルのベースラインのシフトとして顕著に現れていることが示唆された。これらのNIRスペクトルからPCR法により解析したメジアン径の実測値と予測値の関係は、よい相関性を示し、NIRケモメトリックス法により製剤の複合処方顆粒粒子径を測定できることが示された。これらのスペクトルから予測した顆粒の流動性の結果(Fig. 2)はよい相関性を示した。このことから、原料顆粒の流動性は、NIR法により予測評価することができる。また、同様に成型後の錠剤空隙率や錠剤硬度についても予測が可能であることが示された。これらの製剤特性は、原料顆粒や錠剤の有効性を支配するパラメータであることから、顆粒の幾何学的変動によるスペクトル変化を基に評価された製剤特性の予測は、製剤の品質管理に有効であると思われる。同様に、原料顆粒のNIRスペクトルから粉末流動性や錠剤成型硬度などの製剤特性の予測を可能にしていることが理解される。

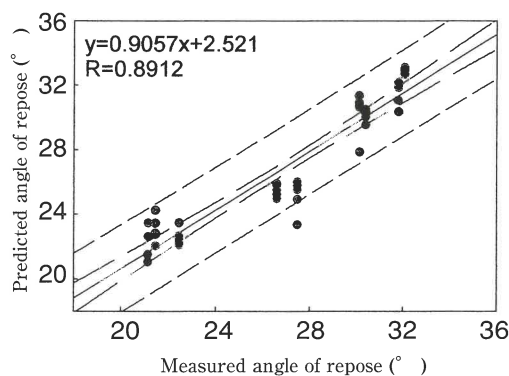


Fig. 2. Prediction of angle of repose of granules obtained using various amounts of added water. The solid line, dotted line and long dash line represent a regression line, 95% predicted interval and 95% confidential interval, respectively.

### NIRケモメトリックス法による滑沢剤混合過程が錠剤硬度に与える影響<sup>15)</sup>

近年、機械技術の進歩と共に打錠の高速化と無人運転が進み、錠剤の大量生産が可能となっている。そしてこれらの高速

打錠をするにあたり、MgStは打錠障害を防ぐ、必須の滑沢剤である。しかし、MgStは混合時間、混合方法等により、過混合により滑沢剤が粒子表面に疎水性皮膜を形成し、錠剤硬度の低下や溶解性の遅延をもたらすことが知られている。そこで、MgStの適正な混合時間を管理する目的で、錠剤の硬度変化を製錠することなく、混合粉末のNIR測定から粉末状態で錠剤硬度を予測することを目的として実験を行った。モ

デル薬物としてスルピリン10%、賦形剤として噴霧乾燥乳糖、コーンスターチをよく混合した後、滑沢剤としてMgStを1%添加し、V型混合機で混合したものを経時的に採取し、NIRを測定した。これらのNIRの混合による変化をFig. 3に示した。また各試料を打錠機で圧縮して錠剤を調製し、錠剤硬度を測定した。NIRデータに基づきPCR法を用いて解析し、実測値と予測値との相関を調べた。MgSt混合時間による錠剤引張り強度が変化し、MgStの混合時間が増加するにしたがい、錠剤引張り強度が低下することが確認された。Fig. 4にNIRスペクトルからPCRにより解析した錠剤引張り強度の実測値と予測値の関係を示した。ここに示したように回帰式  $Y = 0.8341x + 0.4754$ ,  $R = 0.9041$  で表され実測値と予測値の間に良好な相関が得られた。

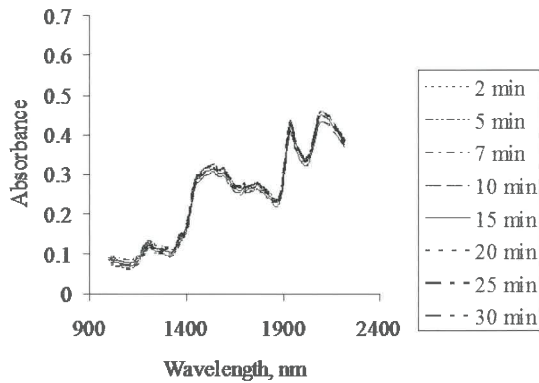


Fig. 3. Mixing effect of lubricant on NIR spectra of the formulation consisted of sulpyrine, lactose, starch and magnesium stearate.

Fig.5にこれらの検量モデルのRegression vectorを示した。この相関式の重みを表すRegression vectorにおいて、正の相関にでているピーク1526nmは、(OH st 1<sup>st</sup> overtone)、1938nmは、(OH st + OH def H<sub>2</sub>O)、2142nmは、(2\*OH def + 2\*OH st)に関連する吸収であり、これらの官能基は、賦形剤に起因する。反対に負の相関にでているピーク1410nm(2\*CH st + CH def)と1877

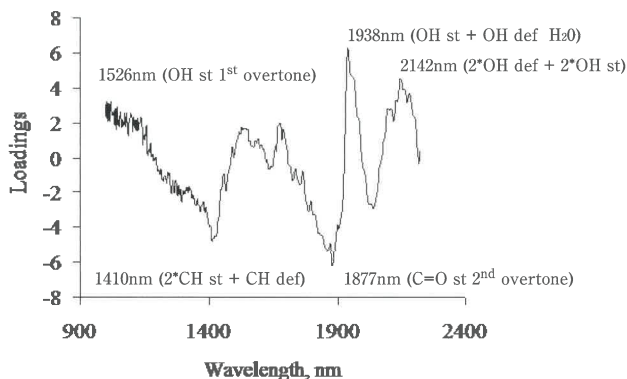


Fig. 5. The regression vectors of the calibration model of the formulation cellulose consisted of sulpyrine, lactose, starch and magnesium stearate by PCR.

## 結言

製剤の物理化学的特性には様々な因子が関与しているが、その個々の因子と物理化学的特性を科学的に解明することで製剤の物理化学的特性を制御することが可能である。中でも練合水分量⇔粒子径⇔物理化学的特性の間には大きな相関性があり、練合水分量を調節し顆粒の粒子径と顆粒内内部構造を制御することが可能である。また、製剤特性に大きな影響を与える滑沢剤の混合過程において、滑沢剤の処方中の分布と賦形剤との相互作用をNIRにより測定することができる。このことにより、原料混合粉末のNIRスペクトルから錠剤圧縮後の錠剤硬度を予測できることがわかる。製剤原料の状態を表すNIRスペクトルから得られる物理化学的情報を統計学的に解析することで、その最終生産製剤の製剤学的特性までも制御し、予測することがファーマコインフォマティクス研究として可能であることが示された。

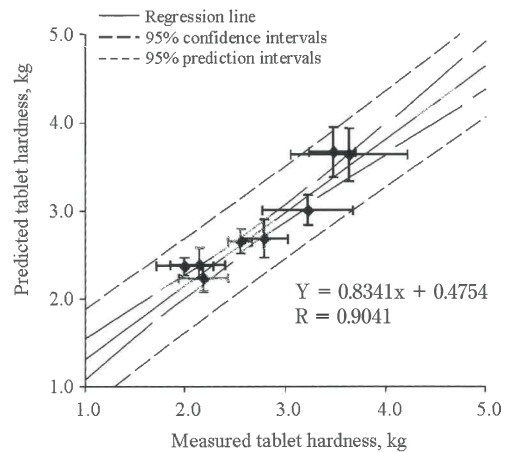


Fig. 4. The calibration model of the formulation cellulose consisted of sulpyrine, lactose, starch and magnesium stearate by PCR.

nm(C=O st 2<sup>nd</sup> overtone)は滑沢剤に起因した。これらのことから賦形剤に関連する官能基と滑沢剤に起因する官能基は、錠剤硬度に対して反対の方向に作用していることが示される。錠剤の硬度が、賦形剤の粒子間の水素結合に依存すると考えるとき、混合過程における滑沢剤の賦形剤粒子表面への分布・展延作用が錠剤硬度に影響を与えていることが示唆される。

## 文献

- 1) FDAホームページ:Process Analytical Technology (PAT) Initiative  
<http://www.fda.gov/cder/OPS/PAT.htm> (2004).
- 2) 水田泰一,西山昌慶,Pharm Tech Japan,18,1771-1780(2002).
- 3) 小嶋,檜山,寺下,柳原,Pharm Tech Japan,19,1471-1489(2003)
- 4) 尾崎幸洋,河田聡 編,日本分光学会測定法シリーズ 32,近赤外分光法,学会出版センター,東京,pp.7-9 (1996).
- 5) T. Norris, P. K. Aldridge, S. S. Sekulic, Analyst, 122, 549-552, (1997).
- 6) J. P. Higgins, S. M. Arrivo, G. Thureau, R. L. Green, W. Bowen, A. Lange, A. C. Templeton, D. L. Thomas, R. A. Reed, Anal. Chem. 75, 1777-1785, (2003).
- 7) J. Jorgensen, J. Rantanen, M. Karjalainen, L. Khriachtchev, E. Rasanen, J. Yliiruusi, Pharm. Res., 19, 1285-1291, (2002).
- 8) K. H. Norris, P.C. Williams, Cereal Chem.,61,158-165 (1984).
- 9) S. S. Thosa, R. A. Forbess, N. K. Ebube, Y. Chen, R. L. Rubinovitz, M. S. Kemper, Reier, T. A. Wheatley, A. J. Shukula, Pharm. Dev. and Tech.,6,19-29 (2001).
- 10) 濱口宏夫,平川暁子 編,日本分光学会測定法シリーズ 17,ラマン分光法,学会出版センター,東京,pp.1-13 (1988).
- 11) 長谷川健,スペクトル定量分析,講談社サイエンティフィック,東京,(2005).
- 12) M. Otsuka, F. Kato, Y. Matsuda, AAPS PharmSci, 2, article 9, 1-8 (2000).
- 13) M. Otsuka, F. Kato, Y. Matsuda, Y. Ozaki, AAPS PharmSci Tech,4,147-158 (2003).
- 14) M. Otsuka, Y. Mouri, Y. Matsuda AAPS PharmSci Tech,4,1-7 (2003).
- 15) M. Otsuka, I. Yamane, J. Pharm. Sci. 印刷中(2006).

# FTIR測定データの保存と整理

分析計測事業部 スペクトロビジネスユニット 中田 靖史

今回は、FTIRで測定したスペクトルデータの保存と整理、また、大切なデータを失わないためのバックアップについて紹介します。

## 1. 試料の測定と基本的なデータの保存

島津FTIRの制御ソフトウェアIRsolutionでは、試料の測定をするときに、データを保存するファイル名を決めるようになっています。IRsolutionの測定画面には、図1のようなデータファイル名を入力するエリアがあります。そこに適当なファイル名を入力して測定を実行すれば、スペクトルはそのファイル名で自動的に保存されます。

また、横にある「オートインクリメント」をチェックしておくと、次々に測定を実行して新しいスペクトルのデータファイルができて、上書きされないようにファイル名に自動的に連番がつけられるので便利です。



図1. データファイル名の入力

## 2. データファイルの整理

基本的には前の節のように、適当なファイル名を入力して測定を実行すれば、スペクトルのデータファイルは正しく保存されていきます。しかし、測定したファイルの数が増えてくると、後からデータを閲覧する際に目的のものを探するのが難しくなってきます。

Windowsの「エクスプローラ」を使用すれば、ファイルの名前をわかりやすいものに後から変更することもできます。ファイル名を選択してマウスを右クリックし、「名前の変更」をクリックしてください。また、フォルダを測定者や試料の種類ごとにいくつか作成して、データファイルをそれぞれのフォルダに移動しておくと、後から探しやすくなります。

なお、「エクスプローラ」での操作時に、該当ファイルがIRsolutionで開かれている場合は操作ができません。該当ファイルを一旦閉じてから操作を開始する必要があります。

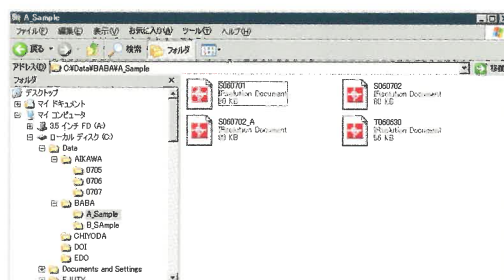


図2. データファイルをフォルダごとに分類する

### Tips

「エクスプローラ」を起動するにはWindows XPであれば、スタートメニューから[プログラム]-[アクセサリ]-[エクスプローラ]の順に選択しますが、キーボード操作だけで起動することもできます。最近のキーボードのほとんどについているWindowsキー（キーボード手前の左右にある、「田」の字に似たWindowsロゴマークのキー）を押しながら「E」キーを押すと、エクスプローラを簡単に起動することができます。

ファイル名やフォルダ名は、自由につけることができますので、わかりやすい名前をつけてください。ただし、Windowsの制限により、半角文字で215文字を越える長さのファイル名は使用できません。

また、これもWindowsの制限により、『¥ / : \* ? " < > |』の各文字をファイル名に含めることもできませんのでご注意ください。

## 3. データ処理結果名の変更

上記のように、ファイル名を適当に変更すると、データを後から探すときに便利です。

ファイル名の変更と同様に、データファイル内のデータの名前を変更することもできます。

IRsolutionには、スペクトルに対する多くの種類のデータ処理が用意されていて、データ結果は、IRsolutionのデータツリー上で、もとのデータの下にぶら下がった形で表示されますが、処理結果のデータは、そのままでは実行したデータ処理の名前がつけられます。このデータ処理結果の名前は、次のような手順で別のものに変更することができます。データ整理に便利にご利用ください。

- データ処理の結果スペクトルを表示画面に表示します。
- 表示されたスペクトル画面上でマウスの右ボタンをクリックする。メニューが図3のように表示されます。

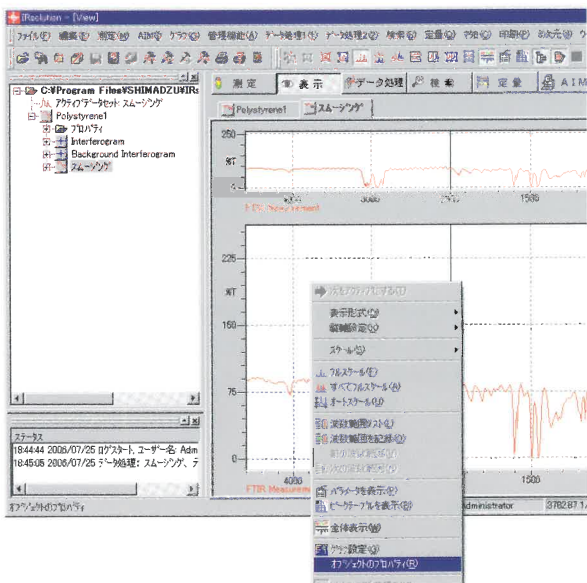


図3 「オブジェクトのプロパティ」メニューコマンド

- メニューから「オブジェクトのプロパティ」を選択してください。

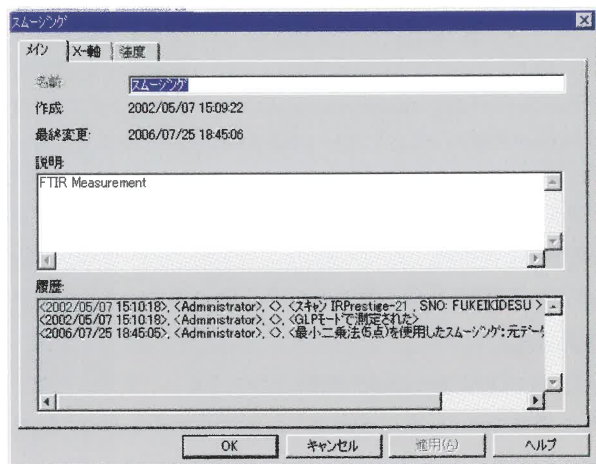


図4 プロパティ画面

- プロパティ画面の「名前」のところにはデータ処理結果の名前が表示されています。これはキーボード入力で変更することができますので、適当な名前にしてOKボタンをクリックしてください。

#### 4. データファイルの検索

ファイル名やフォルダの工夫でデータは見やすくなりますが、あまりデータが大量になると、それでもどこにファイルがあるか良く分からなくなることがあります。

そのようなときは、エクスプローラの検索機能を使うと便利

なことがあります。エクスプローラのメニューから、[ファイル]-[ローカルディスク]-[検索]を選択すると検索画面が起動します。ここでファイルが変更された日時や名称の一部、サイズやフォルダを指定して検索を実行することができます。

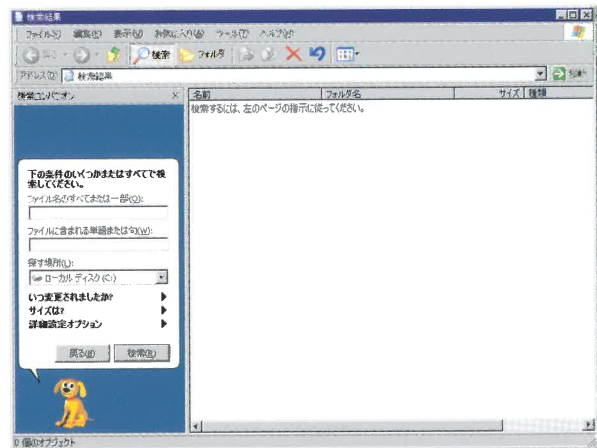


図5 検索画面

#### Tips

「検索」もWindowsキーで起動することができます。Windowsキーを押しながら「F」キーを押してください。

### 5. データのバックアップ

#### バックアップの必要性

ハードディスク上のデータを、何らかの事故により失わないように、他の記憶メディアにコピーしておくことをバックアップと呼びます。

測定したスペクトルデータは、普通、パーソナルコンピュータのハードディスク上に保存します。このハードディスク上のデータは、IRResolutionを起動すればいつでも高速に読み込んで表示や印刷、データ処理などに再利用することができて大変便利です。

このように便利なハードディスクですが、特別な操作なしにいつでもファイルを保存できる状態にあるということは、一方では、うっかり他のデータを上書きするなどの操作ミスにより保存されたデータを失う危険があるということでもあります。また、ケース内で高速に回転するハードディスクには、故障によりデータを全て失うクラッシュの危険がつかねにつきまといま。特に何年も使用していると経年変化によりクラッシュの危険は次第に増大します。

こういった事故によるデータの喪失を防ぐためには、上述のようなバックアップを普段から行っておくのが最も確実です。大切なデータは定期的に他のディスクなどにバックアップしておくことを強くおすすめします。

## バックアップの方法

データのバックアップというのは、基本的には、パーソナルコンピュータのハードディスク上のデータを、他のディスク等にコピーして安全な場所に保管しておくだけのことです。このとき、ふだんからデータをフォルダごと分類しておくこととコピーの必要のあるデータを探しやすく便利です。

市販されているバックアップ専用ソフトウェアを使用すると、定期的に起動してバックアップを促したり、前回のバックアップから変更のあったファイルのみコピーして時間を節約するなどの便利な機能が使用できます。

しかし、通常のバックアップには、Windowsのエクスプローラを使ってコピーを実行するだけでも十分です。また、後で説明する、市販の各種のドライブには、簡単なバックアップソフトウェアが付属していることもよくありますので、そういったものを利用するのも良いでしょう。

## バックアップに使用するドライブとメディア

それではハードディスク上のデータは、どのような種類のディスクにコピーすればよいのでしょうか。いくつかの種類ドライブとメディアを紹介します。

### 1) フロッピーディスク

たいていのパーソナルコンピュータにはフロッピーディスクドライブがついているので、データのバックアップにフロッピーディスクを利用することができます。しかし、フロッピーディスクは容量が1.44MB(メガバイト)しかありませんので、IRsolutionで測定したデータは、1枚のフロッピーディスクには数個から多くても数十個しか入りません。また、スピードも遅いため、現在の大容量データのバックアップには力不足です。

### 2) CD-R/CD-RWなどのCDメディア

最近のほとんどのパーソナルコンピュータには、CD-Rなどの書き込み可能なドライブが内蔵されています。これらは、一度データを書き込んだら二度と書き換えられないCD-RやCD+R、何度でも書き換えることのできるCD-RWやCD+RWのような区別がありますが、容量はどれも650MB程度と比較的大きいため、バックアップに使用するのに適しています。現在使われているWindows XPでは、これらのCDへの書き込み機能を標準でサポートしているので、簡単にデータのバックアップを行うことができます。

### 3) DVD-R/DVD-RW/DVD-RAMなどのDVDメディア

CDメディアと同じ大きさのDVDメディアは、最近では映画や音楽を収録するメディアとしておなじみになっていますが、ここでご紹介するのはデータを書き込むことのできるものです。これらも最近のパーソナルコンピュータに最初から内蔵されていることがあり、また外付けタイプのドラ

イブが市販されています。

容量は4.7GB(ギガバイト)と、CDの7倍近くあるため、多くのデータをバックアップする用途に適しています。DVD-RAMの両面タイプとされているものは表・裏両方に記録されるため容量は9.4GBとなっています。

DVD-RAMの中には、ディスクがむき出しにならないようにシャッター付きのケースに格納されるタイプもあります。このタイプはケースの分だけかさばりますが、記録面に人の手などが触れることがないのでデータの保存上はやや安心です。

## 4) 外付けハードディスク

これまでご紹介したバックアップメディアは、すべてドライブに交換可能なディスクを入れてコピーし、完了したら取り出して保管しておくというものでした。

それらとは全く異なり、PCに内蔵されているものとは別のハードディスクをバックアップに利用するという方法もあります。

最近のPCにはほとんどの場合USBインターフェースのコネクタが内蔵されています。このUSBインターフェースを介してPCとデータの保存や読み出しを行うような、外付けタイプのハードディスクが市販されており、必要なときだけPCに接続してデータのバックアップ先として利用することができます。

ハードディスクであるだけに他のメディアに比べて容量が非常に大きいのが特徴で、バックアップ作業や、本体ディスクの事故の際での回復作業も、途中でディスクの交換をする必要がないため簡単です。

ただし、ハードディスクですからクラッシュの危険があることは本体ハードディスクと基本的には同じで、常時使用しないことにより軽減されるだけとなります。ふだんは外付けハードディスクにバックアップし、時々他のディスクにも改めてバックアップするなどの工夫も必要です。

### Tips

Windows XPでは、標準でCDへの書き込み機能をサポートしています。書き込み可能なCD-Rなどのディスクをドライブに挿入し、エクスプローラ上の操作でファイルをCDドライブにドラッグするとそのファイルがディスクに追加されます。最後にCDドライブを右クリックしてメニューを表示させ、「これらのファイルをCDに書き込む」項目をクリックしてください。実際の書き込みが実行されます。

## バックアップディスクの保管

データをバックアップしたCD-Rなどのディスクは、直射日光や湿気の無い安全な場所に保管するようにしてください。外付けハードディスクの場合は、移送時の衝撃にも十分ご注意ください。

# 薄膜試料の測定方法と注意点

分析計測事業部 応用技術部 東京カスタマーサポートセンター 土淵 毅

赤外分光法には様々な測定法があり、測定対象（サンプル）や分析目的等に合わせて使い分けることが出来ます。膜厚 $1\mu\text{m}$ 以下の薄膜試料の測定には、高感度反射法が広く使われていますが、最近では1回反射ATR法も利用されています。今回は、高感度反射法と1回反射ATR法を用いた薄膜試料の測定例や注意点についてご紹介します。

## 1. 金属上薄膜の測定

金属基板上薄膜の測定には高感度反射法が適しています。高感度反射法は入射角 $70^\circ$ 以上の外部反射（正反射）法で、金属基板に対し垂直な方向に振動するピークが増強されます。これにより、入射角 $10^\circ$ 前後の正反射法では測定できない薄膜のスペクトルを測定することが出来る方法です。

図1は金メッキ上フィブリノーゲン単分子膜の高感度反射スペクトルです。入射角 $80^\circ$ にて測定しました。フィブリノーゲンは分子量約34万、直径9nm、長さ45nmの棒状分子で、血液に含まれる水溶性タンパクです。 $1666$ 、 $1545\text{cm}^{-1}$ 付近のアミドI、アミドIIや $3312\text{cm}^{-1}$ 付近のN-H伸縮振動などがはっきりと確認できます。

図2は金メッキ上にハイドロキシアパタイト（厚さ約10nm）とフィブリノーゲン単分子膜を積層（金/ハイドロキシアパタイト/フィブリノーゲン）した試料の高感度反射スペクトルです。 $1100\text{cm}^{-1}$ 付近のハイドロキシアパタイトのピークとフィブリノーゲンのピークが明瞭に現われています。この試料の測定では、試料に照射された赤外光はフィブリノーゲン表面やフィブリノーゲンとハイドロキシアパタイトとの界面でも反射します。しかし、金からの反射光に比べるとその量はきわめて小さいため、得られたスペクトルはフィブリノーゲン層とハイド

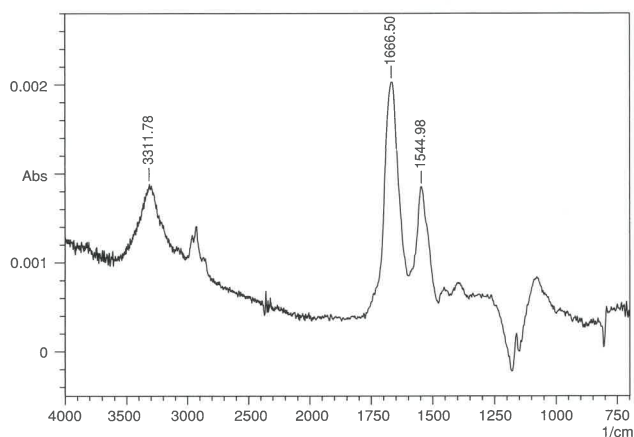


図1 金メッキ上フィブリノーゲン薄膜の高感度反射スペクトル

ロキシアパタイト層を透過し金表面で反射した光によるスペクトルと考えることができます。図1、2に示したスペクトルの測定条件を表1に示します。

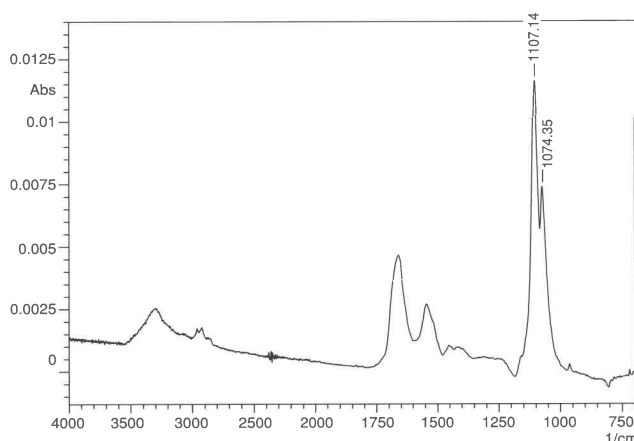


図2 金メッキ上ハイドロキシアパタイト、フィブリノーゲン積層薄膜の高感度反射スペクトル

表1 測定条件1

付属品	: VeeMAX
入射角	: $80^\circ$
分解	: $4\text{cm}^{-1}$
積算回数	: 400回
検出器	: MCT

## 2. 高感度反射法の注意点

- 高感度反射法は入射角が大きいため、試料表面で光束が大きく広がります（図3参照）。測定試料が光束よりも小さい場合はマスクを用い、試料以外からの反射光を除去します。入射角度は大きいほど高感度化が期待できますが、同時に光束はより一層大きく広がるので検出器に向かう光は減少します。検出される光量が減少するとノイズが増加します。このため高感度反射法では、試料、分析目的などに合った入射角度の選択が不可欠です。なお、入射角度が大きく光量が少ない測定の場合はMCT検出器が有効です。



- 測定試料が光束よりも小さい場合に用いるマスクの表面は反射率の低い黒い塗料でコーティングされています。しかしその反射率はゼロではないため、高感度測定の際などにマスク表面からの反射光の影響を受けることがあります。この影響はマスク表面に煤<sup>すす</sup>を付けて反射率をゼロにすることで除去出来ます。煤<sup>すす</sup>付けにはロウソクなどがよく用いられます。
- 高感度反射法ではしばしばグリッド偏光子が併用されます。これは上記「金属基板に対し垂直な方向に振動するピークの増強」に寄与するのは平行偏光のみであり、無関係な垂直偏光をカットすることで見かけ上ピーク強度が増加するからです。しかし、グリッド偏光子を用いることで光量が半分以下に減少するためノイズも増加します。高感度反射測定では必ずグリッド偏光子を使わなければならないというわけではありません。

(高感度反射法の詳細については弊社ホームページ「FTIRの基礎-高感度反射法のイロハ」  
<http://www.an.shimadzu.co.jp/support/lib/ftirtalk/talk3/intro.htm>などをご参照ください。)

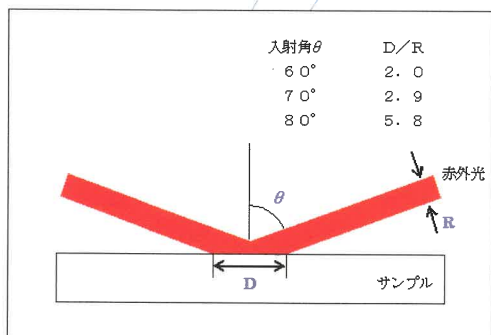


図3 高感度反射法における光束の広がり  
 (D/Rは平行光束とみなして計算)

### 3.非金属基板上薄膜の測定

高感度反射法は金属基板上薄膜の測定には大変有効ですが、ガラスやシリコンウェハ、プラスチックなど、金属以外の基板上薄膜には不向きです。図4は鏡面研磨したハイドロキシアパタイト焼結板上フィブリノーゲン単分子膜の高感度反射スペクトルです。図4の挿入図は1900~1300 $\text{cm}^{-1}$ 付近の拡大図です。ハイドロキシアパタイトの反射率は金属よりも低いため、「平行偏光による基板に対し垂直な方向に振動するピークの増強」は見られません。更にフィブリノーゲン膜表面からの反射による影響によりアミドI、IIピークが逆転しています。1250~1000 $\text{cm}^{-1}$ 付近にピーク状のものが見られますが、これらはハイドロキシアパタイトの反射スペクトルの残差です。

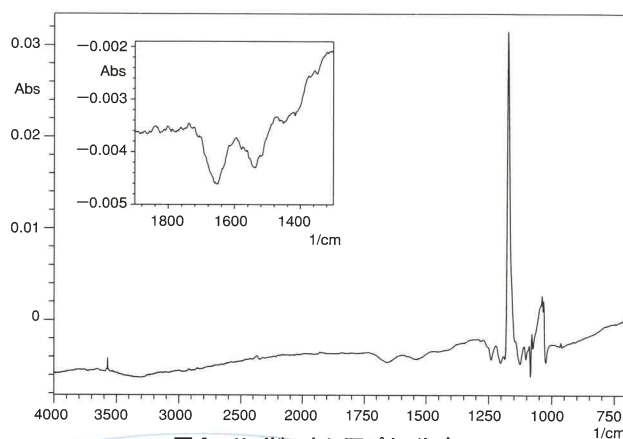


図4 ハイドロキシアパタイト上  
 フィブリノーゲン薄膜の高感度反射スペクトル

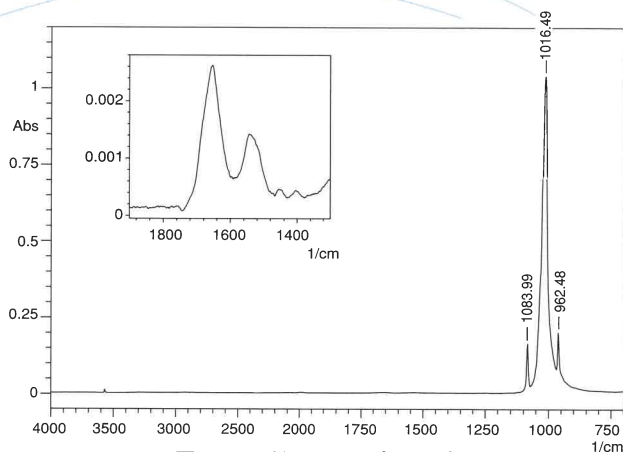


図5 ハイドロキシアパタイト上  
 フィブリノーゲン薄膜のATRスペクトル

図5は同じ試料を1回反射ATR法で測定したATRスペクトルです。プリズムはGeを用いました。1084、1016、962 $\text{cm}^{-1}$ 付近のピークはハイドロキシアパタイトによるピークです。図5の挿入図は1900~1300 $\text{cm}^{-1}$ 付近の拡大図です。高感度反射法では逆転したアミドI、IIのピークが正常に得られていることがわかります。

図6はITO膜上N,N'-ジ(1-ナフチル)-N,N'-ジフェニルベンジジン(以下、NPD)薄膜を1回反射ATR法(Geプリズム)にて測定したATRスペクトルです(ITOとの差スペクトル処理後)。NPDは有機ELの正孔輸送層用材料として知られている物質で、今回測定したNPD薄膜の膜厚は1nmと10nmです。厚さ1nmでも良好なスペクトルが得られています。

図5、6に示したスペクトルの測定条件を表2に示します。

表2 測定条件2

付属品	: MIRacle
プリズム	: Ge
分解	: 4 $\text{cm}^{-1}$
積算回数	: 100回
検出器	: DLATGS

## 4.1回反射ATR法による薄膜測定の注意点

- ATR法はプリズムに試料を密着させて測定する方法で、スペクトルはこの密着具合による影響を受けます。特に薄膜測定においては密着が悪いとスペクトルがまったく得られなくなってしまうこともあります。このため、試料表面、プリズム表面ともに汚れや付着物のない状態で測定する必要があります。また、基板表面が粗面の場合は密着が悪くなるため良好な結果が得られないことも考えられます。
- 原理的には、1回反射ATR法よりも多重反射ATR法の方が反射回数が多い分ピーク強度が強く、より感度の良い結果が得られるはずですが。しかし実際には、1回反射ATR法で得られたピークが多重反射ATR法では得られないということも珍しくありません。これは多重反射ATR法のプリズムは大きいので、試料表面の微小な付着物や汚れにより隙間が出来やすく良好な密着が得にくいからです。1回反射ATRではプリズムが小さく、試料表面に汚れがあってもそれを避けて密着させることが出来ます。

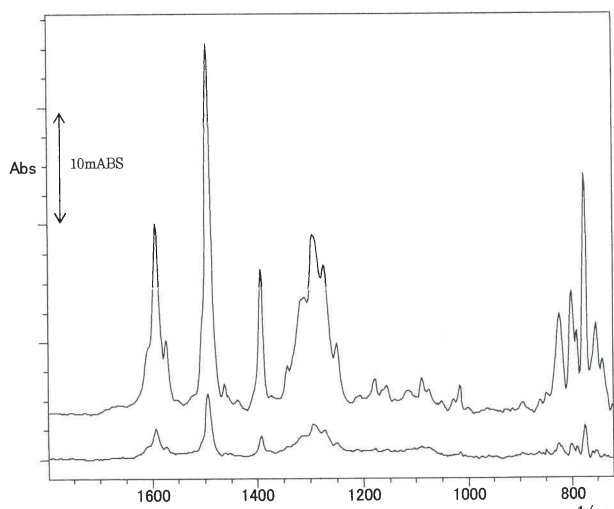


図6 ITO上NPD薄膜(上:10nm、下:1nm)のATRスペクトル

## 5.まとめ

今回は薄膜試料の測定方法として高感度反射法と1回反射ATR法をご紹介しました。高感度反射法は金属基板以外には不向きですが、金属基板上薄膜を簡便かつ非接触で測定できます。一方、1回反射ATR法は試料とプリズムとの接触が不可欠ですが、金属以外の基板上薄膜の測定に大変有効です。

なお、今回ご紹介した測定例のうち、図1～5の測定試料は独立行政法人 物質材料研究機構 生体材料研究センター 生駒様、紋川様よりご提供いただきました。また、図6の測定試料は山形大学工学部 城戸研究室、財団法人 光産業技術振興協会 山形研究所 井出様よりご提供いただきました。



Q

A

今回のQ

## MCT検出器は高感度検出器と言われますが、 どういう場合に必要なのでしょう。

A

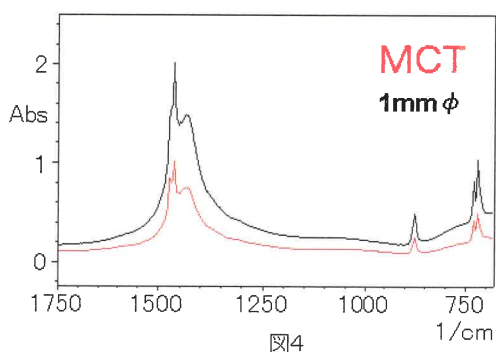
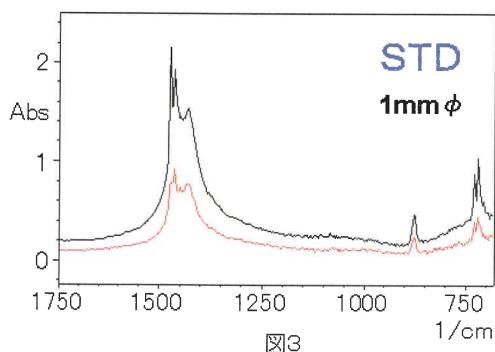
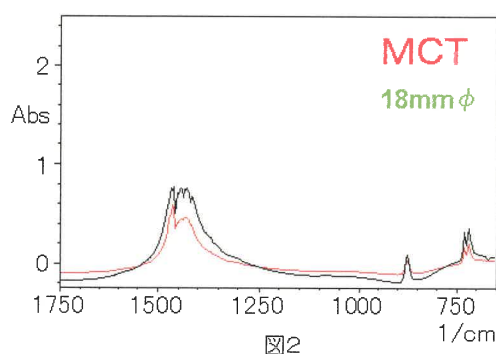
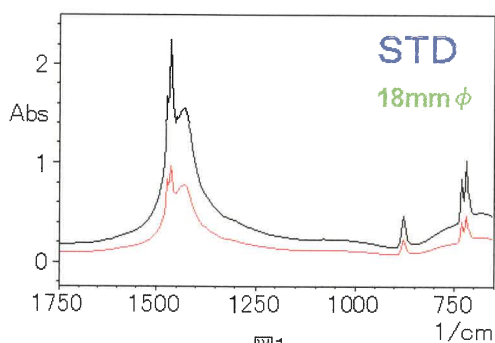
一般的にMCT検出器が使用される例としては、赤外顕微鏡測定、真空過熱拡散反射測定、長光路ガスセルによる測定、GC-FTIR測定などがあげられます。これらの場合に共通しているのは、いずれも検出器に届く光量がかなり弱くなるということです。このような場合には、標準検出器に比べてMCT検出器の有効性が顕著に現れます。ところが光量が十分に強い場合にMCT検出器を使用すると、高感度になるどころか返って正確なスペクトルが得られなくなる場合がありますので注意が必要です。

白色フィルムの透過スペクトルを1mmφおよび18mmφのマスクを用いて、標準検出器とMCT検出器で比較してみました。ピークの直線性を確認する意味でフィルム1枚と2枚重ねで測定した結果を重ね書きにして図1～図4に示しま

した(赤線:1枚、黒線:2枚)。測定条件は、分解 $4\text{cm}^{-1}$ 、積算10回です。

図1の18mmφマスクを使用した標準検出器の結果に対して、図2のMCT検出器の結果ではピーク強度に直線性がないことがわかります。一方1mmφマスクを使用した場合は、図3に示したように標準検出器ではS/N比が悪くなりますが、MCT検出器の場合は図4のようにS/N比も良好で直線性も維持されているのがわかります。

以上のように、MCT検出器を使用する場合は、ある程度光量が弱いことが前提となります。光量が強い場合は減光器(attenuator)などを用いて光量を少なくして使用する必要があります。その他、波数範囲の特性(FTIR TALK LETTER vol.3 Q&Aを参照)などを考慮した選定が必要です。



# NEW PRODUCTS

## SDBSライブラリー

このたびSDBS/FT-IRライブラリー(販売元(株)エス・ティ・ジャパン)の販売を開始することになりました。SDBS(Spectral Data Base System)は長年にわたり産業技術総合研究所が国家プロジェクトの一環として構築した日本で最大のデータベースです。SDBS/FT-IRライブラリーの全スペクトル数は約48,000で、FTIRを使用しKBr錠剤法、Nujol法または薄膜法で測定した透過ス

ペクトルが登録されています。約48,000のスペクトルを不良なデータを除いたうえで、19のカテゴリーに分類しています。各スペクトルには化合物名とCAS番号が記載されています。

このSDBS/FT-IRライブラリーはIRsolutionソフトウェアでのみ動作し、USB dongleでプロテクトされています。各カテゴリーは以下のとおりです。

- 
- 1) SDBSスタンダード KBr法1 (スペクトル数: 10,000)
  - 2) SDBSスタンダード KBr法2 (スペクトル数: 11,138)
  - 3) SDBSスタンダード 薄膜法 (スペクトル数: 6,718)
  - 4) ポリマー・ポリマー添加剤 (スペクトル数: 1,124)
  - 5) 食品添加物・食品包装材 (スペクトル数: 1,586)
  - 6) 有機溶媒 (スペクトル数: 661)
  - 7) 有機金属・無機化合物 (スペクトル数: 517)
  - 8) 生化学 (スペクトル数: 4,412)
  - 9) アルデヒド・ケトン (スペクトル数: 2,290)
  - 10) アルコール・フェノール (スペクトル数: 2,285)
  - 11) エステル・ラクトン・アンハイドライト (スペクトル数: 3,495)
  - 12) 炭化水素 (スペクトル数: 1,395)
  - 13) 香料・芳香剤・化粧品原料 (スペクトル数: 1,838)
  - 14) 農薬 (スペクトル数: 802)
  - 15) 半導体関連物質 (スペクトル数: 596)
  - 16) 法化学 (スペクトル数: 1,389)
  - 17) 色剤・顔料・染色 (スペクトル数: 1,424)
  - 18) 硫黄・リン化合物 (スペクトル数: 4,400)
  - 19) 危険物 (スペクトル数: 2,506)
  - 20) 毒物 (スペクトル数: 6,370)
  - 21) 薬・薬物・抗生物質 (スペクトル数: 1,163)
  - 22) 高生産製品物質 (スペクトル数: 1,095)